

Psychogenic non-epileptic seizures : a separate disorder or part of a continuum?

Citation for published version (APA):

Bodde, N. M. G. (2013). *Psychogenic non-epileptic seizures : a separate disorder or part of a continuum?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131031nb>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131031nb](https://doi.org/10.26481/dis.20131031nb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

A psychogenic non-epileptic seizure (PNES) is defined as a clinically observable paroxysmal change in behaviour or consciousness, that resembles an epileptic seizure, but is not accompanied by the typical electrophysiological changes that accompany an epileptic seizure. In these patients there is an absence of any known organic aetiology of the seizures, whereas there is positive evidence or a strong suspicion for the existence of psychogenic factors. The incidence of PNES in the general population is relatively low, estimated at about 1.5/ 100,000 persons per year. The actual incidence may be higher because of difficulties in epidemiological studies. Tertiary referral centres, especially epilepsy centres, estimate a much higher incidence rate. Twenty-five to thirty percent of the patients referred to tertiary epilepsy centres for refractory epilepsy are diagnosed with PNES, with or without (comorbid) epilepsy.

Although the correct medical differential diagnosis of PNES versus epilepsy can be challenging, in the past thirty years the differential diagnosis has greatly improved. Differentiating PNES from epilepsy is important, since misdiagnosing PNES as epilepsy may potentially expose patients to unnecessary antiepileptic medications and other iatrogenic consequences of unnecessary medical treatments. However, once the medical diagnosis has been made, it appears not easy to treat these patients adequately and prognosis for at least part of the patients is not that well. With their somatic appearance and underlying psychological or psychiatric problems, PNES patients present on the boundaries of the medical and mental health services. There are potential risks that PNES patients 'shop' through the medical circuit or remain in a 'No Man's Land' without the necessary realization of appropriate psychological or psychiatric treatment. Meanwhile, the impact on daily life is substantial, including not being able to engage in society, leading to psychological burden and economic costs.

The studies in this thesis aim at exploring the psychological aetiology after the medical diagnosis of PNES has been confirmed. A focus that is in line with recent studies of PNES in the international field. Firstly, the research questions focus on finding psychogenic factors that underlie the onset and the prolongation of PNES. Finding underlying psychological mechanisms is essential to engage in treatment. Secondly, the research questions aim at exploring possible sub-classifications of PNES that may be helpful to specify treatment for subgroups and to establish prognosis. The studies are mostly based on clinical work with patients with PNES diagnosed in the specialised Epilepsy Centre Kempenhaeghe and referred to a multidisciplinary expert team involved in the treatment of PNES.

Part 1 gives an overview of the existing knowledge in this field. In **chapter 2** we review the literature on the medical differential diagnosis of PNES and epilepsy. There is consensus in literature that the differential diagnosis PNES versus epilepsy has greatly

improved and that video EEG is the golden standard. However, diagnosing ‘non epilepsy’ remains a clinical diagnosis and not in all cases video EEG is possible. An important misunderstanding, that often confuses the diagnosis, is the interpretation of results of psychological assessment. Once the diagnosis of PNES is firmly established, such assessment (and especially personality assessment) may provide insights in the psychogenic aetiology. This cannot be reversed; the existence of psychogenic factors cannot be interpreted as evidence for PNES. Finding psychological or psychiatric problems does not eliminate having (comorbid) epilepsy. In addition, in **chapter 3** the review is focused on psychological aetiology, treatment issues and prognosis. PNES patients comprise a very heterogeneous patient group with regard to the psychological aetiology. It appears not easy to treat these patients adequately and prognosis for at least part of the patients is not that well. Based on these reviews a model is proposed of factors involved in the causation, provocation and prolongation of PNES. This model helped to interpret the findings of the later studies. Although this model resembles other models of somatoform disorders, specific factors, such as “triggering factors”, were added presenting PNES as a unique disorder.

In **part 2** the current status of subsequent treatment of PNES is explored. **Chapter 4** describes a clinical non-randomized study on the long-term outcome of a group of 22 patients diagnosed with PNES in the epilepsy centre, 4 to 6 years after the diagnosis. Seizure frequency shows statistically significant reduction. It cannot be fully clarified which factors caused this improvement, but one may speculate that a definitive expert diagnosis made in a tertiary center and the efforts to inform the patient in a respectful manner about the diagnosis are crucial factors. However, in addition to seizure reduction, there is improvement on different levels of psychological function, showing reduction in psychological distress, reduction in dissociative features, increased self-control, reduction in feelings of dissatisfaction and passive avoidant behavior, and a more active attitude towards social contact. This does not necessarily reflect a causal relationship with the observed seizure reduction. Nonetheless, it is noteworthy that, post aut propter, seizure remission is associated with a more confident social and personal attitude. **Chapter 5** and **chapter 6** present the results of a Cochrane review on treatment effects in collaboration with the University of Liverpool. The main results show that only three small treatment studies met the Cochrane inclusion criteria at that moment, and these studies are of poor methodological quality. Two studies assessed hypnosis and the other study paradoxical therapy as treatment for PNES. The conclusion is that, in view of the methodological limitations and the small number of studies, there is at that moment no reliable evidence to support the use of any specific treatment, including hypnosis or paradoxical injunction therapy, in the treatment of PNES. Randomized studies of these and other interventions are needed.

Part 3 challenges both the usefulness of the PNES diagnosis for such a heterogeneous patient group and the opinion of PNES as a unique disorder. Patients with PNES may have similar characteristics as patients with other functional neurological symptoms (FNS) or even the broader group of patients with functional somatic symptoms and syndromes (FSSS). In **chapter 7** the personality profile of 41 PNES patients is compared with the profile of 43 patients with insomnia. The personality profile was assessed with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 (MMPI-2). The MMPI-2 profile showed no statistically significant quantitative scoring differences on the main clinical scales, indicating that there is no substantial difference in "personality make-up" between these two groups. Additional subscale analysis indicated that patients with PNES reported significantly more somatic complaints and bizarre sensory experiences. Further profile analysis revealed that the personality pattern of patients with PNES was characterized by a strong tendency toward "conversion V, a lack of control pattern and less excessive worries", as compared with patients with insomnia. Patients with PNES are characterized by a stronger tendency towards somatization and externalization, which has treatment implications. **Chapter 8** includes a descriptive study providing patient characteristics in 90 PNEA patients newly referred to the epilepsy centre in a 2-year period, focusing on the medical and psychological patient history before seizure onset. The majority of the patients showed a patient history with many medical symptoms (other than seizures) and they were or had been in treatment by other medical specialists than neurologists. Furthermore, diffuse psychological or psychiatric symptoms and subsequent treatments were also remarkably common, in general without a clear psychological diagnosis. The average time between seizure onset and referral to an epilepsy centre was relatively short (4.29 years), compared to data in literature. About 50% of the patients were referred within 2 years of seizure onset. This 'active high speed referral group' had significantly more previous psychological complaints, significantly more previous psychological/psychiatric treatments and a trend towards more previous medical investigations. The conclusion is that there possibly is a new subgroup of PNES patients, characterized by a relative more active attitude towards examination of symptoms in combination with an active attitude to apply for treatment. The PNES cohort as a whole is characterized by having somatoform symptoms based on a process of somatization.

In **chapter 9** the theoretical model derived from the reviews is used to describe subgroups in a prospective study. The results showed that the total PNES group (n=40) was characterized by multiple trauma, personality vulnerability (in a lesser extent, neuropsychological vulnerabilities), no increased dissociation, many complaints about daily hassles that may trigger seizures, and negative coping strategies that may contribute to prolongation of the seizures. Using factor analysis, three specific subgroups were revealed: a 'psychotrauma subgroup', a 'high vulnerability somatizing subgroup' (with high and low cognitive levels) and a 'high vulnerability sensitive personality problem subgroup'. The conclusion is that using a theoretical model, PNES seem to be a symptom of distinct underlying aetiological factors with different

accents in the model. Hence, describing a general profile seems to conceal specific subgroups with subsequent treatment implications. This study identified three factors, representing two dimensions of the model, that are essential for subgroup classification: psychological etiology (psychotrauma or not) and vulnerability, e.g., the somatization tendency, and sensitive personality problems/characteristics ('novelty seeking'). For treatment this means that interventions could be tailored to the main underlying etiological problem. Also, further research could focus on differentiating subgroups with subsequent treatment indications and possible different prognoses.

In the model a specific vulnerability to develop PNES is suggested. This predisposition may involve psychological factors, such as personality characteristics. However, biological vulnerability may also be involved in the development of PNES. This is studied and described in **part 4**. Such a vulnerability may not be the single cause of the symptoms, but may contribute to the development of PNES. This is in line with the perspectives of the biopsychological model in somatoform disorders. In **chapter 10** a specific review is presented, focusing on psychobiological markers for dissociation, one mechanism or process that may cause psychogenic seizures. In a final study, described in **chapter 11**, functional MRI is used to demonstrate such biological vulnerability. The findings of the fMRI study show that changes in brain activation and neuronal organisation may predispose to dissociation, a mechanism involved in the development of PNES. The abnormal, strong functional connectivity found in PNES patients provides a neurophysiological correlate for the underlying dissociation mechanism where emotion can influence executive control, resulting in altered motor function (e.g., seizure-like episodes). Heart-rate variability (HRV) measures, EEG and (functional) MRI seem to be sensitive methods to detect physiological changes related to dissociation and dissociative disorders such as FNSS, and can possibly provide more information about the specific biological vulnerability. The use of such measures could eventually provide biomarkers for earlier identification of patients at risk and appropriate treatment of dissociative conditions. However, up till now it is difficult to position psychophysiological abnormalities, because they may be both the cause and the consequence of dissociation and PNES.

Finally, in **chapter 12**, general discussion, the results of all studies are discussed by attempting to answer some of the recurring questions about PNES. Central focus of the discussion is whether PNES must be viewed as a separate disorder or part of a continuum with other functional somatic (neurological) symptoms. Also, the discussion is focused on the implication of the study findings, together with clinical practice experience, for the role of epilepsy centres in the diagnosis and treatment of PNES.

Samenvatting

Samenvatting

Een psychogene niet epileptische aanval (PNEA) wordt gedefinieerd als een klinisch observeerbare paroxysmale verandering in gedrag of bewustzijn, die lijkt op een epileptische aanval, maar die niet samengaat met de typische elektrofysiologische veranderingen die samengaan met een epileptische aanval. Bij deze patiënten is geen sprake van een organische etiologie voor de aanvallen, terwijl er positief bewijs is voor of een sterk vermoeden op de aanwezigheid van psychogene factoren. De incidentie van PNEA in de algemene bevolking is relatief laag en wordt geschat op ongeveer 1,5 / 100.000 personen per jaar. De werkelijke incidentie kan hoger zijn, omdat epidemiologische studies moeilijk uitvoerbaar zijn. Tertiaire instellingen, en met name epilepsiecentra, schatten een veel hogere incidentie in. Vijfentwintig tot dertig procent van de patiënten die verwezen worden naar tertiaire epilepsie centra voor refractaire epilepsie, worden gediagnostiseerd met PNEA, met of zonder (comorbide) epilepsie.

Hoewel het stellen van een goede medische differentiaal diagnose van PNEA versus epilepsie gecompliceerd kan zijn, is deze differentiaal diagnostiek in de afgelopen dertig jaar zeer verbeterd. Het differentiëren tussen PNEA en epileptische aanvallen is belangrijk. Een verkeerde diagnose van PNEA als epilepsie stelt patiënten namelijk potentieel bloot aan onnodige anti-epileptische medicatie en kan andere iatrogene consequenties hebben van onnodig medisch handelen. Echter, wanneer de medische diagnose is gesteld, blijkt het niet gemakkelijk deze patiënten adequaat te behandelen. Ook is de prognose, op z'n minst voor een deel van de patiënten, minder goed. Door de somatische verschijningsvorm enerzijds en de onderliggende psychologische of psychiatrische problemen anderzijds, presenteren PNEA patiënten zich op de grenzen van zowel de medische als de geestelijke gezondheidszorg instellingen. Er zijn potentiële risico's dat PNEA patiënten gaan "shoppen" door het medische circuit of in een "niemandsland" verblijven, zonder dat de noodzakelijke adequate psychologische of psychiatrische behandeling wordt ingezet. Ondertussen is de impact op het dagelijks leven aanzienlijk, inclusief niet in staat zijn deel te nemen aan de maatschappij, hetgeen kan leiden tot psychologische belasting en onnodige economische kosten.

De studies in dit proefschrift hebben als doel het onderzoeken van de psychogene factoren, nadat de medische diagnose PNEA is bevestigd. Dit doel komt overeen met recente internationale studies naar PNEA. Ten eerste richten de onderzoeksvragen zich op het vinden van psychogene factoren, die ten grondslag liggen aan het ontstaan en het persisteren van PNEA. Het vinden van onderliggende psychologische mechanismen is essentieel voor het kunnen inzetten van adequate behandeling. Ten tweede hebben de onderzoeksvragen tot doel mogelijke PNEA subgroepen te verkennen, hetgeen behulpzaam kan zijn bij het specificeren van behandeling voor

subgroepen en het vaststellen van daarbij horende prognoses. De studies zijn overwegend gebaseerd op de klinische praktijk met PNEA patiënten, die gediagnostiseerd zijn in het gespecialiseerde epilepsiecentrum Kempenhaeghe en die verwezen zijn naar een multidisciplinair expert team dat zich bezig houdt met de behandeling van PNEA.

Deel 1 geeft een theoretische samenvatting van de literatuur over dit onderwerp. **Hoofdstuk 2** is een review van de literatuur over de differentiaal diagnostiek PNEA versus epilepsie. De review laat zien dat consensus bestaat dat de diagnose-mogelijkheden van PNEA – met het video-EEG als gouden standaard- aanzienlijk verbeterd zijn. Echter, ‘niet-epilepsie’ blijft een klinische diagnose en niet in alle omstandigheden is het video-EEG mogelijk. Een belangrijk misverstand, vaak leidend tot misinterpretaties, is de interpretatie van de resultaten van psychologisch onderzoek. Wanneer eenmaal de diagnose PNEA is bevestigd, heeft psychologisch onderzoek (en dan met name persoonlijkheidsdiagnostiek) een essentiële rol bij het vaststellen van onderliggende psychogene factoren. Deze volgorde kan echter niet omgedraaid worden. Het bestaan van psychogene factoren is geen bewijs dat sprake is van PNEA. Het vinden van psychologische of psychiatrische problemen sluit immers niet uit dat sprake is van (comorbide) epilepsie. In aanvulling hierop richt **hoofdstuk 3** zich op de literatuur over psychologische etiologie, behandelingen en prognose. Patiënten met PNEA vormen een zeer heterogene patiëntengroep met betrekking tot de psychologische etiologie. Het blijkt niet gemakkelijk deze patiënten adequaat te behandelen. Ook is de prognose voor minstens een deel van de patiënten niet goed. Gebaseerd op de reviews is een model opgesteld, waarin de verschillende factoren zijn opgenomen, die verantwoordelijk zijn voor het veroorzaken van PNEA, het uitlokken van de aanvallen en het in stand houden van de symptomen. Dit model wordt ook gebruikt om de resultaten van de vervolgstudies te interpreteren. Het model komt overeen met modellen die ook gebruikt worden bij de verklaring van andere somatoforme stoornissen, maar is door het invoegen van bepaalde factoren, bijvoorbeeld “trigger” factoren, uniek voor PNEA.

Deel 2 richt zich op de huidige kennis over de behandeling van PNEA. **Hoofdstuk 4** beschrijft een klinische studie, waarin de langere termijn effecten van de diagnose PNEA, vastgesteld in een epilepsiecentrum, werden geëvalueerd. Een groep van 22 patiënten met PNEA werd onderzocht, 4 tot 6 jaar nadat de diagnose was vastgesteld. De analyse toont een significante verlaging van de aanvalsfrequentie. Het is niet geheel duidelijk welke factoren hebben bijgedragen aan dit resultaat. Mogelijk heeft de duidelijke diagnose bijgedragen, evenals het feit dat die vastgesteld werd door een expertteam in een expertise centrum. Mogelijk is ook de manier waarop de diagnose met de patiënt is gecommuniceerd van belang, met veel aandacht voor respectvolle communicatie. Naast de aanvalsvermindering is ook sprake van verbetering van verschillende onderzochte psychische functies. Het psychologisch onderzoek toont

vermindering van psychische stress, verminderde neiging tot dissociatie, toename van zelfcontrole, afname van gevoelens van onvrede en van passief vermijdend gedrag en een meer actieve sociale houding. Deze studie heeft niet vastgesteld of de reductie in aanvalsfrequentie veroorzaakt werd of gevolgd werd door de verbetering in psychisch functioneren. Ondanks deze onduidelijkheid is het echter opmerkelijk dat het verdwijnen van een symptoom (aanvallen) met sociale consequenties geassocieerd is met een verbeterde sociale en persoonlijke attitude. **Hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6** presenteren de resultaten van een Cochrane review over behandel-effecten, tot stand gekomen in samenwerking met de universiteit van Liverpool. De resultaten tonen aan dat slechts drie studies op dat moment voldeden aan de Cochrane inclusie criteria. Alle drie de studies hebben ernstige methodologische tekortkomingen. Twee studies onderzochten het effect van hypnose en één studie het effect van paradoxale behandeling op PNEA. De analyse van de gehele literatuur leidt tot de conclusie dat er op dat moment geen ‘evidence-based’ aanbevelingen te geven zijn over het gebruik van specifieke behandelingen bij PNEA. Gerandomiseerde interventiestudies zijn nodig.

Deel 3 richt zich op de zinvolheid van de diagnose PNEA als dé overkoepelende term voor een zeer heterogene aandoening. Bovendien wordt ingegaan op de vraag of PNEA gezien kan worden als een aparte stoornis of dat sprake is van een stoornis in een continuüm van psychische aandoeningen. PNEA patiënten hebben mogelijk vergelijkbare kenmerken met patiënten met andere functionele neurologische symptomen (FNS) of zelfs vergelijkbare kenmerken met de grotere groep van patiënten met functionele somatische symptomen en syndromen (FSSS). In **Hoofdstuk 7** wordt het persoonlijkheidsprofiel van 41 patiënten met PNEA vergeleken met het profiel van 43 patiënten met insomnie. Het persoonlijkheidsprofiel werd vastgesteld met de Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 (MMPI-2). Het MMPI-2 profiel toonde geen statistisch significante kwantitatieve verschillen op de scores op de hoofdschalen, hetgeen betekent dat de ‘personality make-up’ van deze twee groepen niet wezenlijk verschillend is. Aanvullende analyses van de subschalen toonden wel enkele verschillen. De patiënten met PNEA rapporteerden significant meer somatische klachten en bizarre zintuiglijke ervaringen. Een profiel analyse toonde verder voor de patiënten met PNEA een sterke neiging tot “het karakteristieke ‘conversie V’ profiel, een patroon van gebrek aan controle en minder overmatige zorgen” in vergelijking met patiënten met insomnie. In het algemeen kan gezegd worden dat de patiënten met PNEA een sterkere neiging blijken te hebben tot somatisatie en externalisatie, hetgeen van belang is voor de behandeling van deze patiënten. **Hoofdstuk 8** beschrijft een klinische studie naar de patiënt karakteristieken van 90 PNEA patiënten, die gedurende een 2-jarige periode verwezen werden naar het epilepsiecentrum Kempenhaeghe en die gezien waren door een expertteam. Ook de medische en psychologische voorgeschiedenis van deze patiënten werd in de studie onderzocht. De meerderheid van de patiënten had een voorgeschiedenis met

veel medische symptomen (anders dan de aanvallen) en was in behandeling (geweest) bij andere medische specialisten dan neurologen. Verder waren vrij diffuse psychische en psychiatrische symptomen algemeen voorkomend, inclusief daarop gerichte behandelingen. Daarbij viel op dat veel psychische behandelingen gestart waren zonder duidelijke psychologische diagnose. De gemiddelde periode tussen het debuut van de aanvallen en de verwijzing naar een epilepsiecentrum was relatief kort in deze groep (gemiddeld 4.29 jaar), althans in vergelijking met de gepubliceerde data over deze 'diagnostic delay'. Ongeveer 50% van de patiënten was zelfs zeer snel verwezen (binnen 2 jaar na het aanvalsdebuut). Deze snel verwezen groep ("the active high speed referral group") werd gekarakteriseerd door een voorgeschiedenis met significant meer psychische klachten dan de overige patiënten. Tevens hadden zij in hun voorgeschiedenis significant meer psychische/psychiatrische behandelingen ondergaan en toonden zij een sterke tendens tot het verzoeken om medische onderzoeken. Er wordt geconcludeerd dat mogelijk sprake is van een nieuwe subgroep van PNEA patiënten, gekenmerkt door een relatief actieve houding ten opzichte van het laten onderzoeken van symptomen in combinatie met een actieve houding behandeling aan te vragen. Het gehele PNEA cohort wordt gekenmerkt door het hebben van somatoforme symptomen gebaseerd op een proces van somatisatie. Het eerder beschreven theoretische model is in **hoofdstuk 9** gebruikt voor een prospectieve vergelijkende studie naar subgroepen van PNEA patiënten. De resultaten toonden dat de groep als totaal (n=40) werd gekenmerkt door meervoudige psycho-traumata, kwetsbaarheid door persoonlijkheidsfactoren (in mindere mate een neuropsychologische kwetsbaarheid), geen toegenomen dissociatie, veel klachten over dagelijkse zorgen, die aanvallen kunnen triggeren en negatieve coping strategieën, die kunnen bijdragen aan het in stand houden van de aanvallen. Factor analyse toonde drie subgroepen: een 'psycho-trauma subgroep', 'een 'somatisatie subgroep' (met een hoog en laag cognitief niveau) en een subgroep gekenmerkt door 'persoonlijkheidsproblemen' ('sensitiviteit'). De conclusie is, dat door gebruik te maken van het gehanteerde theoretische model, PNEA een symptoom is van verschillende onderliggende etiologische factoren met verschillende accenten in het model. Het beschrijven van een algemeen profiel lijkt te verhullen dat sprake is van specifieke subgroepen met daarop toegespitste behandelmogelijkheden. De studie identificeerde drie essentiële factoren voor subgroep classificatie, die twee dimensies van het model vertegenwoordigen: psychologische etiologie (psychotrauma of niet) en kwetsbaarheid (voor somatiseren en voor het ontwikkelen van persoonlijkheidsproblemen). Voor behandeling betekent dit dat interventies specifiek gericht kunnen worden op het belangrijkste onderliggende etiologische probleem. Ook zou verder onderzoek aan te raden zijn, gericht op het differentiëren van subgroepen met daarbij passende behandelindicaties en mogelijk andere prognoses.

In het gehanteerde model wordt verondersteld dat PNEA mede kan ontstaan door een specifieke kwetsbaarheid of predispositie. Predisponerende factoren kunnen

persoonlijkheidskenmerken zijn, maar ook biologische factoren zouden een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van PNEA. Dit is bestudeerd en de resultaten worden beschreven in **deel 4**. Biologische predisposities zullen nooit de enige oorzaak zijn voor PNEA, maar kunnen de kans verhogen dat zich gedurende het leven PNEA ontwikkelt. Ook voor andere somatoforme stoornissen zijn zulke biopsychologische modellen geopperd. **Hoofdstuk 10** bevat de review gericht op psychobiologische factoren die van invloed zijn op een belangrijk proces of mechanisme dat kan bijdragen aan het ontstaan van PNEA, namelijk dissociatie. In een laatste studie, beschreven in **hoofdstuk 11**, wordt functional MRI gebruikt om een dergelijke biologische kwetsbaarheid aan te tonen. De resultaten tonen een dergelijke psychobiologische marker in de vorm van specifieke kenmerken van de neuronale functionele connectiviteit bij patiënten met PNEA. De aangetoonde netwerk veranderingen verhogen de kans op dissociatie en kunnen verklaren waarom emoties bij deze patiënten sneller kunnen leiden tot een motorische reactie (in dit geval een aanval). Het gebruik van deze methode, maar mogelijk ook heart-rate variability (HRV) maten (cardiale signalen gerelateerd aan stress) en EEG, kunnen eveneens biomarkers vormen die aangeven welke mensen een verhoogd risico vormen dissociatieve stoornissen en uiteindelijk ook PNEA te ontwikkelen. Een groot probleem met de huidige maten is het post aut propter dilemma, waardoor geen causale relaties gelegd kunnen worden.

Tenslotte bevat **hoofdstuk 12** de discussie. Gepoogd is de resultaten van de verrichtte studies, maar ook de praktijkervaring, te gebruiken om te proberen enkele van de klinisch relevante vragen – die ook keer op keer opduiken – te beantwoorden. Eén van de centrale vragen is of we PNEA moeten beschouwen als een unieke aandoening of dat het zich laat rangschikken in een continuüm met andere functionele somatische (of neurologische) symptomen. Ook op de rol van de epilepsiecentra in de diagnose en behandeling van PNEA wordt ingegaan.

